

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1.NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bugvi 5 mg/ml poeder voor dispersie voor infusie

2.KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 100 mg paclitaxel gebonden aan albuminenanodeeltjes.

Na reconstitutie bevat elke ml dispersie 5 mg paclitaxel gebonden aan albuminenanodeeltjes.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3.FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor dispersie voor infusie

Na reconstitutie heeft de dispersie een pH van 6-7,5 en een osmolaliteit van 300-360 mOsm/kg.

Het poeder is wit tot geel.

4.KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Bugvi is als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van gemetastaseerd mammacarcinoom bij volwassen patiënten bij wie de eerstelijnsbehandeling voor gemetastaseerde ziekte heeft gefaald en voor wie een standaardbehandeling met anthracycline niet geïndiceerd is (zie rubriek 4.4).

Bugvi in combinatie met gemcitabine is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met gemetastaseerd adenocarcinoom van de pancreas.

Bugvi in combinatie met carboplatine is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van niet-kleincellige longkanker bij volwassen patiënten die niet in aanmerking komen voor potentieel curatieve chirurgie en/of stralingstherapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Bugvi dient te worden toegediend onder toezicht van een bevoegde oncoloog op afdelingen die gespecialiseerd zijn in de toediening van cytotoxische middelen. Het mag niet worden vervangen door of gebruikt ter vervanging van andere bereidingsvormen van paclitaxel.

Dosering

Borstkanker

De aanbevolen dosis Bugvi is 260 mg/m², om de 3 weken, intraveneus toegediend over 30 minuten.

Dosisaanpassing tijdens de behandeling van borstkanker

Voor patiënten die ernstige neutropenie (aantal neutrofielen < 500 cellen/mm³ gedurende een week of langer) of ernstige sensorische neuropathie ondervinden tijdens de behandeling met

Bugvi, dient de dosering verlaagd te worden tot 220 mg/m² voor volgende kuren. Als opnieuw ernstige neutropenie of ernstige sensorische neuropathie optreedt, dient de dosis nogmaals verlaagd te worden tot 180 mg/m². Bugvi mag pas weer worden toegediend nadat het aantal neutrofielen hersteld is tot > 1.500 cellen/mm³. Voor graad 3 sensorische neuropathie dient de behandeling te worden gestaakt tot herstel tot graad 1 of 2, gevolgd door een dosisvermindering voor alle volgende kuren.

Adenocarcinoom van de pancreas

De aanbevolen dosis Bugvi in combinatie met gemcitabine is 125 mg/m² intraveneus toegediend over 30 minuten op dagen 1, 8 en 15 van elke cyclus van 28 dagen. De gelijktijdig aanbevolen dosis gemcitabine is 1.000 mg/m² gedurende 30 minuten intraveneus toegediend onmiddellijk na afloop van de toediening van Bugvi op dagen 1, 8 en 15 van elke cyclus van 28 dagen.

Dosisaanpassingen tijdens de behandeling van adenocarcinoom van de pancreas

Tabel 1: Verlaging van de dosering voor patiënten met adenocarcinoom van de pancreas

Dosis	Bugvi dosis (mg/m ²)	Gemcitabine dosis (mg/m ²)
Volledige dosis	125	1.000
1 ^e dosisverlaging	100	800
2 ^e Dosisverlaging	75	600
Indien verdere dosisverlaging noodzakelijk is	Behandeling stoppen	Behandeling stoppen

Tabel 2: Dosisveranderingen voor neutropenie en/of trombocytopenie bij aanvang van een cyclus of tijdens een cyclus voor patiënten met adenocarcinoom van de pancreas

Cyclusdag	Aantal ANC (cellen/mm ³)		Aantal bloedplaatjes (cellen/mm ³)	Bugvi dosis	Gemcitabine dosis
Dag 1	< 1.500	OF	< 100.000	Doses uitstellen tot herstel	
Dag 8	≥ 500 maar < 1.000	OF	≥ 50.000 maar < 75.000	Dosering met 1 trap verlagen	
	< 500	OF	< 50.000	Toediening uitstellen	
Dag 15: Als de doses van dag 8 ongewijzigd werden toegediend:					
Dag 15	≥ 500 maar < 1.000	OF	≥ 50.000 maar < 75.000	Behandelen met de dosis van dag 8 en opvolgen met groeifactoren voor WBC OF Dosering met 1 trap verlagen t.o.v. dag 8	
	< 500	OF	< 50.000	Toediening uitstellen	
Dag 15: Als de doses van dag 8 werden verlaagd:					
Dag 15	≥ 1.000	EN	≥ 75.000	Terug naar de dosis van dag 1 en opvolgen met groeifactoren voor WBC OF Behandelen met de zelfde doses als dag 8	
	≥ 500 maar < 1.000	OF	≥ 50.000 maar < 75.000	Behandelen met de dosis van dag 8 en opvolgen met groeifactoren voor WBC OF Dosering met 1 trap verlagen t.o.v. dag 8	
	< 500	OF	< 50.000	Toediening uitstellen	
Dag 15: Als de doses van Dag 8 niet werden toegediend:					
Dag 15	≥ 1.000	EN	≥ 75.000	Terug naar de dosis van dag 1 en opvolgen met groeifactoren voor WBC	

Cyclusdag	Aantal ANC (cellen/mm ³)		Aantal bloedplaatjes (cellen/mm ³)	Bugvi dosis	Gemcitabine dosis
				OF Verlaag met 1 dosisniveaus t.o.v. dag 1	
	≥ 500 maar < 1.000	OF	≥ 50.000 maar < 75.000	Dosis verlagen met 1 trap en opvolgen met groeifactoren voor WBC OF Verlaag met 2 dosisniveaus t.o.v. dag 1	
	< 500	OF	< 50.000	Toediening uitstellen	

Afkortingen: ANC = absoluut aantal neutrofielen; WBC = witte bloedcellen

Tabel 3: Dosiswijzigingen voor andere bijwerkingen bij patiënten met adenocarcinoom van de pancreas

Ongewenste geneesmiddelreactie (ADR: Adverse Drug Reaction)	Bugvi dosis	Gemcitabine dosis
Febriele neutropenie: Graad 3 of 4	Geen doses toedienen totdat de koorts is verdwenen en ANC ≥ 1.500; hervatten bij het volgende dosisniveau ^a	
Perifere neuropathie: Graad 3 of 4	Geen doses toedienen totdat er een verbetering optreedt naar graad ≤ 1; hervatten bij het volgende dosisniveau ^a	Behandelen met dezelfde dosis
Huidtoxiciteit: Graad 2 of 3	Verlagen naar het volgende dosisniveau ^a ; Behandeling stopzetten als de ADR aanhouden	
Gastro-intestinale toxiciteit: Graad 3 mucositis of diarree	Geen doses toedienen totdat er een verbetering optreedt naar graad ≤ 1; hervatten bij het volgende dosisniveau ^a	

^a Zie Tabel 1 voor dosisverlagingen

Niet-kleincellige longkanker

De aanbevolen dosering Bugvi is 100 mg/m² toegediend als een intraveneuze infusie over 30 minuten op dagen 1, 8 en 15 van elke cyclus van 21 dagen. De aanbevolen dosering carboplatine is AUC = 6 mg•min/ml alleen op dag 1 van elke cyclus van 21 dagen, onmiddellijk te beginnen na afloop van de toediening van Bugvi.

Dosisaanpassingen tijdens de behandeling van niet-kleincellige longkanker

Bugvi mag pas worden toegediend op dag 1 van een cyclus als de absolute neutrofielentelling (ANC) ≥ 1.500 cellen/mm³ en de trombocytentelling ≥ 100.000 cellen/mm³ bedraagt. Voor elke volgende wekelijkse dosis Bugvi moet de patiënt een ANC ≥ 500 cellen/mm³ en een trombocytentelling > 50.000 cellen/mm³ hebben. Anders moet de dosis uitgesteld worden totdat de waarden zijn hersteld. Wanneer de waarden zijn hersteld, kan de toediening de volgende week worden hervat volgens de criteria in Tabel 4. De volgende dosering mag alleen worden verlaagd wanneer aan de criteria in Tabel 4 is voldaan.

Tabel 4: Dosisverlagingen voor hematologische toxiciteit bij patiënten met niet-kleincellige longkanker

Hematologische toxiciteit	Voorval	Dosis van Bugvi (mg/m ²) ¹	Dosis van carboplatine (AUC mg•min/ml) ¹
Nadir ANC < 500/mm ³ met neutropenische koorts > 38 °C OF Uitstel van de volgende cyclus wegens aanhoudende neutropenie ² (Nadir ANC < 1.500/mm ³) OF Nadir ANC < 500/mm ³ gedurende > 1 week	Eerste	75	4,5
	Tweede	50	3,0
	Derde	Behandeling stoppen	
Nadir trombocyten < 50.000/mm ³	Eerste	75	4,5
	Tweede	Behandeling stoppen	

- ¹ Verlaag op dag 1 van de cyclus van 21 dagen gelijktijdig de dosering van Bugvi en carboplatine. Verlaag op dag 8 of 15 van de cyclus van 21 dagen de dosering van Bugvi; verlaag de carboplatinedosering in de volgende cyclus.
- ² Maximaal 7 dagen na de geplande toediening op dag 1 van de volgende cyclus.

Bij huidtoxiciteit van graad 2 of 3, diarree van graad 3 of mucositis van graad 3 moet de behandeling worden onderbroken totdat de toxiciteit verbetert tot graad ≤ 1 , waarna de behandeling wordt hervat volgens de richtlijnen in Tabel 5. Bij perifere neuropathie graad ≥ 3 moet de behandeling worden uitgesteld tot een verbetering naar graad ≤ 1 . De behandeling kan worden hervat op het eerstvolgende lagere dosisniveau in de daaropvolgende cycli volgens de richtlijnen in Tabel 5. Bij alle andere gevallen van niet-hematologische toxiciteit van graad 3 of 4 moet de behandeling worden onderbroken, totdat de toxiciteit verbetert tot graad ≤ 2 , waarna de behandeling wordt hervat volgens de richtlijnen in Tabel 5.

Tabel 5: Dosisverlagingen voor niet-hematologische toxiciteit bij patiënten met niet-kleincellige longkanker

Niet-hematologische toxiciteit	Voorval	Dosis van Bugvi (mg/m ²) ¹	Dosis van carboplatine (AUC mg·min/ml) ¹
Cutane toxiciteit van graad 2 of 3	Eerste	75	4,5
Diarree van graad 3	Tweede	50	3,0
Mucositis van graad 3	Derde	Behandeling stoppen	
Perifere neuropathie graad ≥ 3			
Alles andere niet-hematologische toxiciteit van graad 3 of 4			
Cutane toxiciteit, diarree, of mucositis van graad 4	Eerste	Behandeling stoppen	

- ¹ Verlaag op dag 1 van de cyclus van 21 dagen gelijktijdig de dosering van Bugvi en carboplatine. Verlaag op dag 8 of 15 van de cyclus van 21 dagen de dosering van Bugvi; verlaag de carboplatine-dosering in de volgende cyclus.

Speciale populaties

Leveraandoeningen

Voor patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (totaal bilirubine > 1 tot $\leq 1,5$ x ULN en aspartaataminotransferase [ASAT] ≤ 10 x ULN) hoeft de dosering niet te worden aangepast, ongeacht de indicatie. Deze patiënten dienen met dezelfde dosering te worden behandeld als patiënten met een normale leverfunctie.

Voor patiënten met gemetastaseerde borstkanker en patiënten met niet-kleincellige longkanker die een matige tot ernstige leverfunctiestoornis hebben (totaal bilirubine $> 1,5$ tot ≤ 5 x ULN en ASAT ≤ 10 x ULN), wordt een dosisverlaging van 20% aanbevolen. De verlaagde dosis kan worden verhoogd tot de dosis voor patiënten met een normale leverfunctie als de patiënt de behandeling gedurende minstens twee cycli goed verdraagt (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Voor patiënten met gemetastaseerd adenocarcinoom van de pancreas die een matige tot ernstige leverfunctiestoornis hebben, zijn er onvoldoende gegevens om een doseringsadvies te kunnen geven (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Voor patiënten met een totaal bilirubine > 5 x ULN of ASAT > 10 x ULN zijn er onvoldoende gegevens om een doseringsadvies te geven, ongeacht de indicatie (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Nieraandoeningen

Voor patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis (geschatte creatinineklaring ≥ 30 tot < 90 ml/min) hoeft de aanvangsdosis van Bugvi niet te worden aangepast. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om dosisveranderingen van Bugvi aan te bevelen bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis of een terminale nieraandoening (geschatte creatinineklaring < 30 ml/min) (zie rubriek 5.2).

Ouderen

Naast die voor alle patiënten, worden geen verdere dosisverlagingen aanbevolen voor patiënten van 65 jaar en ouder.

Van de 229 patiënten in het gerandomiseerde onderzoek die een aan humaan serumalbuminenanopartikels gebonden vorm van paclitaxel als monotherapie voor borstkanker hebben gekregen, was 13% ten minste 65 jaar oud en < 2% was 75 jaar en ouder. Geen enkele toxiciteit trad duidelijk vaker op bij patiënten van ten minste 65 jaar die hebben gekregen. Een latere analyse bij 981 patiënten die paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels als monotherapie kregen voor gemetastaseerde borstkanker, waarvan 15% $\geq$ 65 jaar en 2% $\geq$ 75 jaar was, wees echter een hogere incidentie uit van neusbloedingen, diarree, dehydratatie, vermoeidheid en perifeer oedeem bij patiënten van $\geq$ 65 jaar.

Van de 421 patiënten met adenocarcinoom van de pancreas die paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels in combinatie met gemcitabine kregen in het gerandomiseerde onderzoek, was 41% 65 jaar en ouder en 10% 75 jaar en ouder. Bij patiënten van 75 jaar en ouder die een paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels en gemcitabine kregen, was er een hogere incidentie van ernstige bijwerkingen en bijwerkingen die tot stopzetting van de behandeling leidden (zie rubriek 4.4). Patiënten met adenocarcinoom van de pancreas die 75 jaar en ouder zijn, dienen zorgvuldig te worden geëvalueerd voordat behandeling wordt overwogen (zie rubriek 4.4).

Van de 514 patiënten met niet-kleincellige longkanker in het gerandomiseerde onderzoek die paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels in combinatie met carboplatine toegediend kregen, was 31% 65 jaar of ouder en was 3,5% 75 jaar of ouder. Gevallen van myelosuppressie, perifere neuropathie en artralgie kwamen vaker voor bij patiënten van 65 jaar of ouder dan bij patiënten die jonger waren dan 65 jaar. Er is beperkte ervaring met het gebruik van paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels/carboplatine bij patiënten van 75 jaar of ouder.

Farmacokinetische/farmacodynamische modellen met behulp van gegevens van 125 patiënten met gevorderde vaste tumoren geven aan dat patiënten $\geq$ 65 jaar gevoeliger kunnen zijn voor de ontwikkeling van neutropenie in de eerste behandelingscyclus.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 0 tot jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven. Er is geen relevante toepassing van Bugvi bij pediatrische patiënten voor de indicatie gemetastaseerde borstkanker of adenocarcinoom van de pancreas of niet-kleincellige longkanker.

Wijze van toediening

De gereconstitueerde Bugvi-dispersie moet intraveneus worden toegediend via een infuusset met een 15 μ m-filter. Om zeker te stellen dat de volledige dosis is toegediend, wordt aanbevolen de intraveneuze lijn na toediening door te spoelen met een 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

- Borstvoeding (zie rubriek 4.6).
- Patiënten van wie het aantal neutrofielen bij aanvang < 1.500 cellen/mm³ is.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bugvi is een aan albuminenanodeeltjes gebonden vorm van paclitaxel, die waarvan de farmacologische eigenschappen sterk kunnen verschillen van andere bereidingsvormen van paclitaxel (zie rubrieken 5.1 en 5.2). Het mag niet worden vervangen door of gebruikt ter vervanging van andere formuleringen van paclitaxel.

Overgevoeligheid

Er zijn zeldzame gevallen gemeld van ernstige overgevoeligheidsreacties, inclusief zeer zeldzame gevallen van anafylactische reacties met een dodelijke afloop. Indien een overgevoeligheidsreactie optreedt, moet de toediening van het product onmiddellijk gestaakt worden. Er moet een behandeling van de symptomen worden ingesteld, en de patiënt mag niet opnieuw met paclitaxel worden behandeld.

Hematologie

Beenmergsuppressie (voornamelijk neutropenie) treedt vaak op met paclitaxel gebonden aan albuminenanodeeltjes. Neutropenie is dosisafhankelijk en heeft een dosisbeperkende toxiciteit. Tijdens de behandeling met Bugvi dient het aantal bloedcellen vaak gecontroleerd te worden. De patiënten mogen niet worden behandeld met volgende cycli van Bugvi totdat het aantal neutrofielen zich hersteld heeft tot > 1.500 cellen/mm³ en het aantal trombocyten zich hersteld heeft tot > 100.000 cellen/mm³ (zie rubriek 4.2).

Neuropathie

Sensorische neuropathie treedt vaak op met paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels, hoewel de symptomen zelden evolueren naar een ernstige graad. Het ontstaan van sensorische neuropathie van graad 1 of 2 vereist over het algemeen geen dosisvermindering. Als er sensorische neuropathie van graad 3 ontstaat bij gebruik van Bugvi als monotherapie, dient de behandeling te worden gestaakt tot herstel tot graad 1 of 2, gevolgd door een dosisverlaging voor alle volgende kuren met Bugvi (zie rubriek 4.2). Als er perifere neuropathie van graad 3 of hoger ontstaat bij gecombineerd gebruik van Bugvi en gemcitabine, mag Bugvi niet worden toegediend; zet de behandeling met gemcitabine voort met dezelfde dosis. Hervat de behandeling met Bugvi met een lagere dosis wanneer de perifere neuropathie is verbeterd tot graad 0 of 1 (zie rubriek 4.2). Als er perifere neuropathie van graad 3 of hoger ontstaat bij gecombineerd gebruik van Bugvi en carboplatine, moet de behandeling worden uitgesteld totdat een verbetering tot graad 0 of 1 optreedt, gevolgd door een dosisverlaging voor alle volgende kuren met Bugvi en carboplatine (zie rubriek 4.2).

Sepsis

Sepsis is gemeld bij 5% van de patiënten met of zonder neutropenie die paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels in combinatie met gemcitabine kregen. Complicaties als gevolg van de onderliggende pancreaskanker, met name galwegobstructie of de aanwezigheid van een galwegstent, werden als sterk bijdragende factoren beschouwd. Als een patiënt koorts krijgt (ongeacht het aantal neutrofielen), dient behandeling met breed spectrumantibiotica te worden ingesteld. Bij febriele neutropenie mogen Bugvi en gemcitabine niet worden toegediend totdat de koorts is verdwenen en de ANC ≥ 1.500 cellen/mm³; de behandeling dient vervolgens te worden hervat op een lager dosisniveau (zie rubriek 4.2).

Pneumonitis

Pneumonitis trad op bij 1% van de patiënten wanneer paclitaxel gebonden aan albuminenanodeeltjes werd gebruikt als monotherapie en bij 4% van de patiënten wanneer paclitaxel gebonden aan albuminenanodeeltjes werd gebruikt in combinatie met gemcitabine. Alle patiënten dienen nauwgezet te worden gecontroleerd op klachten en verschijnselen van pneumonitis. Na uitsluiting van infectieuze etiologie en diagnose van pneumonitis moet de behandeling met Bugvi en gemcitabine permanent worden stopgezet en dient onmiddellijk

gestart te worden met een geschikte behandeling en ondersteunende maatregelen (zie rubriek 4.2).

Leverinsufficiëntie

Aangezien de toxiciteit van paclitaxel bij een leveraandoening verhoogd kan zijn, is voorzichtigheid geboden bij het toedienen van Bugvi aan patiënten met een leveraandoening. Patiënten met een leveraandoening lopen een verhoogde kans op toxiciteit, in het bijzonder als gevolg van myelosuppressie. Dergelijke patiënten dienen nauwgezet te worden opgevolgd voor de ontwikkeling van verregaande myelosuppressie.

Bugvi wordt niet aanbevolen bij patiënten met een totaal bilirubine $> 5 \times \text{ULN}$ of ASAT $> 10 \times \text{ULN}$. Bovendien wordt Bugvi niet aanbevolen bij patiënten met gemetastaseerd adenocarcinoom van de pancreas die een matige of ernstige leverfunctiestoornis hebben (totaal bilirubine $> 1,5 \times \text{ULN}$ en ASAT $\leq 10 \times \text{ULN}$) (zie rubriek 5.2).

Cardiotoxiciteit

Zeldzame meldingen van congestief hartfalen en linkerventriculaire disfunctie zijn waargenomen bij personen die paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels gebruiken. De meeste van deze personen waren eerder blootgesteld aan cardiotoxische geneesmiddelen, zoals anthracyclinen, of hadden een onderliggende cardiale voorgeschiedenis. Patiënten die Bugvi krijgen, moeten daarom door artsen nauwgezet opgevolgd worden met betrekking tot het optreden van hartproblemen.

Metastasen in het CZS

De werkzaamheid en veiligheid van paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels bij patiënten met metastasen in het centrale zenuwstelsel is niet vastgesteld. Metastasen in het centrale zenuwstelsel worden over het algemeen niet goed onder controle gehouden door systemische chemotherapie.

Gastro-intestinale symptomen

Indien patiënten misselijkheid, braken en diarree ondervinden na de toediening van Bugvi, kunnen ze worden behandeld met gebruikelijke anti-emetica en constipatiemiddelen.

Oogaandoeningen

Cystoïd macula-oedeem (CMO) werd gemeld bij patiënten behandeld met paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels. Patiënten met een verminderd gezichtsvermogen moeten onmiddellijk een volledig oftalmologisch onderzoek ondergaan. Indien CMO wordt gediagnosticeerd, dient de behandeling met Bugvi gestopt te worden en moet een geschikte behandeling worden opgestart (zie rubriek 4.8).

Patiënten van 75 jaar en ouder

Voor patiënten van 75 jaar en ouder is geen voordeel aangetoond van de combinatiebehandeling met paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels en gemcitabine ten opzichte van gemcitabine als monotherapie. Bij zeer oude patiënten (≥ 75 jaar) die paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels en gemcitabine kregen, was er een hogere incidentie van ernstige bijwerkingen en bijwerkingen die tot stopzetting van de behandeling leidden, inclusief hematologische toxiciteit, perifere neuropathie, verlies van eetlust en dehydratie. Bij patiënten met adenocarcinoom van de pancreas van 75 jaar en ouder dient zorgvuldig te worden nagegaan of zij Bugvi in combinatie met gemcitabine verdragen. Hierbij dient speciaal gelet te worden op de prestatiestatus, co-morbiditeit en verhoogd risico op infecties (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

Andere

Hoewel beperkte gegevens beschikbaar zijn, is geen duidelijk voordeel aangetoond wat betreft een verlenging van de totale overleving bij patiënten met adenocarcinoom van de pancreas met normale waarden van CA 19-9 vóór aanvang van de behandeling met paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels en gemcitabine (zie rubriek 5.1).

Erlotinib mag niet gelijktijdig met de combinatie Bugvi en gemcitabine worden toegediend (zie rubriek 4.5).

Hulpstoffen:

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, het is dus in essentie "natriumvrij".

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het metabolisme van paclitaxel wordt gedeeltelijk gekatalyseerd door isozymen CYP2C8 en CYP3A4 van cytochroom P450 (zie rubriek 5.2). Bij gebrek aan onderzoek naar farmacokinetische geneesmiddelinteracties is daarom voorzichtigheid geboden bij het toedienen van paclitaxel in combinatie met geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij CYP2C8 of CYP3A4 remmen (bijv. ketoconazol en andere imidazolantimycotica, erytromycine, fluoxetine, gemfibrozil, clopidogrel, cimetidine, ritonavir, saquinavir, indinavir en nelfinavir) vanwege de mogelijks verhoogde toxiciteit van paclitaxel als gevolg van een hogere blootstelling eraan. De toediening van paclitaxel in combinatie met geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij CYP2C8 of CYP3A4 induceren (bijv. rifampicine, carbamazepine, fenytoïne, efavirenz, nevirapine), wordt niet aanbevolen vanwege de mogelijks lagere werkzaamheid als gevolg van een lagere blootstelling aan paclitaxel.

Paclitaxel en gemcitabine hebben geen gemeenschappelijke metabole route. De klaring van paclitaxel wordt voornamelijk bepaald door een CYP2C8- en CYP3A4-gemedieerd metabolisme gevolgd door excretie via de gal, terwijl gemcitabine door cytidinedeaminase geïnactiveerd wordt gevolgd door excretie via de urine. Farmacokinetische interacties tussen paclitaxel gebonden aan albuminenanodeeltjes en gemcitabine werden niet geëvalueerd bij mensen.

Er is een farmacokinetisch onderzoek met humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel en carboplatine uitgevoerd bij patiënten met niet-kleincellige longkanker. Er waren geen klinisch relevante farmacokinetische interacties tussen de aan humaan serumalbuminenanopartikels gebonden vorm van paclitaxel en carboplatine.

Bugvi is geïndiceerd als monotherapie bij borstkanker, in combinatie met gemcitabine voor adenocarcinoom van de pancreas of in combinatie met carboplatine voor niet-kleincellige longkanker (zie rubriek 4.1). Bugvi mag niet gebruikt worden in combinatie met andere antikankergeneesmiddelen.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Contraceptie bij mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 1 maand na behandeling met Bugvi. Aan mannelijke patiënten die behandeld worden met Bugvi wordt geadviseerd om een doeltreffende anticonceptie te gebruiken en geen kind te verwekken tijdens de behandeling en nog zes maanden daarna.

Zwangerschap

Er zijn zeer beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van paclitaxel tijdens de zwangerschap bij de mens. Paclitaxel veroorzaakt vermoedelijk ernstige geboortefwijkingen wanneer het tijdens de zwangerschap wordt toegediend. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen vóór aanvang van de behandeling met Bugvi een zwangerschapstest te ondergaan. Bugvi mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden

die geen doeltreffende anticonceptie toepassen, tenzij de klinische toestand van de moeder een behandeling met paclitaxel noodzakelijk maakt.

Borstvoeding

Paclitaxel en/of zijn metabolieten werden uitgescheiden in de melk van lacterende ratten (zie rubriek 5.3). Het is niet bekend of paclitaxel in de moedermelk wordt uitgescheiden. Vanwege mogelijke ernstige bijwerkingen bij baby's die borstvoeding krijgen, is Bugvi gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding. De borstvoeding moet worden gestaakt tijdens de behandeling.

Vruchtbaarheid

Paclitaxel gebonden aan albuminenanodeeltjes induceerde onvruchtbaarheid bij mannetjesratten (zie rubriek 5.3). Op basis van bevindingen bij dieren kunnen de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid afnemen. Mannelijke patiënten dienen advies in te winnen over het conserveren van sperma vóór de behandeling vanwege de mogelijkheid van onomkeerbare onvruchtbaarheid ten gevolge van een behandeling met Bugvi.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Paclitaxel heeft een geringe of matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Paclitaxel kan bijwerkingen zoals vermoeidheid (zeer vaak) en duizeligheid (vaak) veroorzaken die het vermogen om een auto te besturen en machines te gebruiken kunnen beïnvloeden. Patiënten moet aangeraden worden geen auto te besturen en machines te gebruiken wanneer zij moe of duizelig zijn.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst voorkomende, klinisch relevante bijwerkingen die in verband zijn gebracht met het gebruik van paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels waren neutropenie, perifere neuropathie, artralgie/myalgie en maagdarmsstelselaandoeningen.

Tabel met lijst van bijwerkingen

In Tabel 6 staan de bijwerkingen vermeld die in verband zijn gebracht met de toediening van paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels aan patiënten tijdens klinische onderzoeken waarin paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels werden toegediend als monotherapie in alle doses en indicaties (n = 789), paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels in combinatie met gemcitabine voor pancreasadenocarcinoom uit het klinische onderzoek in fase III (n = 421), paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels in combinatie met carboplatine voor niet-kleincellige longkanker uit het klinische onderzoek in fase III (n = 514) en uit gebruik na het in de handel brengen.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), onbekend (kan niet geschat worden uit de beschikbare gegevens). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 6: Bijwerkingen gemeld met paclitaxel

	Monotherapie (n = 789)	Combinatietherapie met gemcitabine (N = 421)	Combinatietherapie met carboplatine (N = 514)
Infecties en parasitaire aandoeningen			
Vaak	Infectie, urineweginfecties, folliculitis, infectie van de bovenste luchtwegen, candidiasis, sinusitis.	Sepsis, longontsteking, orale candidiasis.	Pneumonie, griep, bronchitis, infectie van de bovenste ademhalingswegen, urineweginfectie.
Soms	Sepsis ¹ , neutropenische sepsis ¹ , longontsteking, orale candidiasis, nasofaryngitis, cellulitis, herpes		Sepsis, orale candidiasis.

	Monotherapie (n = 789)	Combinatietherapie met gemcitabine (N = 421)	Combinatietherapie met carboplatine (N = 514)
	simplex, virusinfectie, herpes zoster, schimmelinfectie, katheter-relateerde infectie, infectie op de aanprikplaats.		
Benigne, maligne en ongespecificeerde neoplasmata (incl. cysten en polypen)			
Soms	Tumornecrose, gemetastaseerde pijn.		
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			
Zeer vaak	Beenmergsuppressie, neutropenie, trombocytopenie, anemie, leukopenie, lymfopenie.	Neutropenie, trombocytopenie, anemie.	Neutropenie ³ , trombocytopenie ³ , anemie ³ , leukopenie ³ .
Vaak	Febriele neutropenie.	Pancytopenie.	Febriele neutropenie, lymfopenie.
Soms		Trombotische thrombocytopenische purpura.	Pancytopenie.
Zelden	Pancytopenie.		
Immuunsysteemaandoeningen			
Soms	Overgevoeligheid.		Overgevoeligheid voor het geneesmiddel, overgevoeligheid.
Zelden	Ernstige overgevoeligheid ¹ .		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			
Zeer vaak	Anorexie.	Dehydratie, verminderde eetlust, hypokaliëmie.	Verminderde eetlust.
Vaak	Dehydratie, verminderde eetlust, hypokaliëmie.		Dehydratie.
Soms	Hypofosfatemie, vochtretentie, hypoalbuminemie, polydipsie, hyperglykemie, hypocalciëmie, hypoglykemie, hyponatriëmie.		
Niet bekend	Tumorlysesyndroom ¹ .		
Psychische stoornissen			
Zeer vaak		Depressie, slapeloosheid.	
Vaak	Depressie, slapeloosheid, angst.	Angst.	Slapeloosheid.
Soms	Rusteloosheid.		
Zenuwstelselaandoeningen			
Zeer vaak	Perifere neuropathie, neuropathie, hypo-esthesie, paresthesie.	Perifere neuropathie, duizeligheid, hoofdpijn, dysgeusie.	Perifere neuropathie.
Vaak	Perifere sensorische neuropathie, duizeligheid, perifere motorische neuropathie, ataxie, hoofdpijn, sensorische stoornissen, slaperigheid, dysgeusie.		Duizeligheid, hoofdpijn, dysgeusie.
Soms	Polyneuropathie, areflexie, syncope, posturale duizeligheid, dyskinesie, hyporeflexie, zenuwpijn, neuropathische pijn, tremor, sensorisch verlies.	Verlamming van de VIIe zenuw.	
Niet bekend	Hersenzenuwverlamming meerdere vormen ¹ .		
Oogaandoeningen			

	Monotherapie (n = 789)	Combinatietherapie met gemcitabine (N = 421)	Combinatietherapie met carboplatine (N = 514)
Vaak	Troebeel zicht, versterkte traanvorming, droge ogen, keratoconjunctivitis sicca, madarose.	Versterkte traanvorming.	Troebeel zicht.
Soms	Verminderde gezichtsscherpte, abnormaal zicht, oogirritatie, oogpijn, conjunctivitis, visusstoornissen, jeukende ogen, keratitis.	Cystoid macula-oedeem.	
Zelden	Cystoïd macula-oedeem ¹ .		
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			
Vaak	Draaiduizeligheid		
Soms	Oorsuizen, oorpijn.		
Hartaandoeningen			
Vaak	Aritmie, tachycardie, supraventriculaire tachycardie	Congestief hartfalen, tachycardie.	
Zelden	Hartstilstand, congestief hartfalen, linkerventriculaire disfunctie, atrioventriculair blok ¹ , bradycardie.		
Bloedvataandoeningen			
Vaak	Hypertensie, lymfoedeem, blozen, opvliegers.	Hypotensie, hypertensie.	Hypotensie, hypertensie.
Soms	Hypotensie, orthostatische hypotensie, perifeer koudegevoel.	Roodheid.	Roodheid.
Zelden	Trombose.		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			
Zeer vaak		Dyspneu, epistaxis, hoesten.	Dyspneu.
Vaak	Interstitiële pneumonitis ² , dyspneu, epistaxis, faryngolaryngeale pijn, hoesten, rinitis, rinorroe.	Pneumonitis, verstopte neus.	Hemoptoe, epistaxis, hoesten.
Soms	Longembolie, pulmonale trombo-embolie, pleuratranssudaat, inspanningsdyspneu, sinusverstoping, verminderde ademgeluiden, productief hoesten, allergische rinitis, heesheid, verstopte neus, neusdroogte, fluitende ademhaling.	Droge keel, neusdroogte.	Pneumonitis.
Niet bekend	Stembandverlamming ¹ .		
Maagdarmsstelselaandoeningen			
Zeer vaak	Diarree, braken, misselijkheid, constipatie, stomatitis.	Diarree, braken, misselijkheid, constipatie, buikpijn, pijn in de bovenbuik.	Diarree, braken, misselijkheid, constipatie.
Vaak	Gastro-oesofageale refluxaandoening, dyspepsie, buikpijn, abdominale distensie, pijn in de bovenbuik, orale hypo-esthesie.	Darmobstructie, colitis, stomatitis, droge mond.	Stomatitis, dyspepsie, dysfagie, buikpijn.
Soms	Rectale bloeding, dysfagie, winderigheid, glossodynie, droge mond, pijnlijk tandvlees, losse ontlasting, oesofagitis, pijn in de		

	Monotherapie (n = 789)	Combinatietherapie met gemcitabine (N = 421)	Combinatietherapie met carboplatine (N = 514)
	onderbuik, mondzweren, pijn in de mond.		
Lever- en galaandoeningen			
Vaak		Cholangitis.	Hyperbilirubinemie.
Soms	Hepatomegalie.		
Huid- en onderhuidaandoeningen			
Zeer vaak	Alopecia, uitslag.	Alopecia, uitslag.	Alopecia, uitslag.
Vaak	Jeuk, droge huid, nagelstoornis, erytheem, nagelpigmentatie/verkleuring, huidhyperpigmentatie, onycholyse, veranderingen in de nagels.	Jeuk, droge huid, nagelaandoening.	Jeuk, nagelstoornis.
Soms	Gevoeligheid voor licht, netelroos, pijnlijke huid, gegeneraliseerde jeuk, jeukende uitslag, huidstoornis, pigmentatiestoornis, hyperhidrose, onychomadese, erythematieuze uitslag, gegeneraliseerde uitslag, dermatitis, nachtelijk transpireren, maculo-papulaire uitslag, vitiligo, hypotrichose, nagelbedgevoeligheid, nagelongemak, maculaire uitslag, papulaire uitslag, huidletsel, gezwollen gezicht.		Vervelling, allergische dermatitis, netelroos.
Zeer zelden	Stevens-johnson-syndroom ¹ , syndroom van Lyell ¹ .		
Niet bekend	Palmair-plantair erythrocytesesthesiesyndroom ^{1,4} , scleroderma ¹ .		
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			
Zeer vaak	Gewrichtspijn, myalgie.	Gewrichtspijn, pijn in extremiteiten.	Gewrichtspijn, myalgie.
Vaak	Rugpijn, pijn in extremiteiten, botpijn, spierkrampen, pijn in de ledematen.	Spierzwakte, botpijn.	Rugpijn, pijn in extremiteiten, skeletspierpijn.
Soms	Pijn aan de borstkas, spierzwakte, nekpijn, liespijn, spierspasmen, skeletspierpijn, pijn in de zij, ongemak in de ledematen, spierverswakking.		
Nier- en urinewegaandoeningen			
Vaak		Acuut nierfalen.	
Soms	Hematurie, dysurie, pollakiurie, nachtelijk plassen, polyurie, urine-incontinentie.	Hemolytisch uremisch syndroom.	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			
Soms	Borstpijn.		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			
Zeer vaak	Vermoeidheid/asthenie, koorts.	Vermoeidheid/asthenie, koorts, perifeer oedeem, rillingen.	Vermoeidheid/asthenie, perifeer oedeem.
Vaak	Malaise, lusteloosheid, zwakte,	Reactie op de toedieningsplaats	Pyrexie, pijn op de borst.

	Monotherapie (n = 789)	Combinatietherapie met gemcitabine (N = 421)	Combinatietherapie met carboplatine (N = 514)
	perifeer oedeem, ontstoken slijmvliezen, pijn, rigor, oedeem, verminderde prestatiestatus, pijn op de borst, griepigheid, hyperpyrexie.	van het infuus.	
Soms	Ongemak in de borstkas, abnormale gang, zwelling, reactie op de aanprikplaats.		Ontstoken slijmvliezen, extravasatie op de plaats van de infusie, ontsteking op de plaats van de infusie, uitslag op de plaats van de infusie.
Zelden	Extravasatie.		
Onderzoeken			
Zeer vaak		Gewichtsverlies, verhoogde waarden voor alanine-aminotransferase.	
Vaak	Gewichtsverlies, verhoogde waarden voor alanine-aminotransferase, verhoogde waarden voor aspartaataminotransferase, verlaagde hematocriet, verlaagd aantal rode bloedcellen, temperatuurverhoging, verhoogde waarden voor gamma-glutamyltransferase, verhoogde waarden voor alkalische fosfatase in het bloed.	verhoogde waarden voor aspartaataminotransferase, verhoogde waarden voor bloedbilirubine, verhoogde creatininespiegel in het bloed.	Gewichtsverlies, verhoogde waarden voor alanine-aminotransferase, verhoogde waarden voor aspartaataminotransferase, verhoogde waarden voor alkalische fosfatase in het bloed.
Soms	Verhoogde bloeddruk, gewichtstoename, verhoogde waarden voor lactaatdehydrogenase in het bloed, verhoogde waarden voor creatinine in het bloed, verhoogde suikerspiegel, verhoogde waarden voor bloedfosfor, verlaagde kaliumspiegel, verhoogde waarden voor bilirubine.		
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			
Soms	Blauwe plekken.		
Zelden	Radiatie-recalfenomeen, bestralingspneumonitis.		

¹ Zoals gemeld in de geneesmiddelbewaking na het in de handel brengen van paclitaxel gebonden aan albuminenanodeeltjes.

² De frequentie van pneumonitis is berekend op basis van samengevoegde gegevens bij 1.310 patiënten die in klinisch onderzoek paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels als monotherapie kregen voor borstkanker en voor andere indicaties.

³ Op basis van laboratoriumbeoordelingen: maximale mate van myelosuppressie (behandelde populatie).

⁴ Bij sommige patiënten eerder blootgesteld aan capecitabine.

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

Deze rubriek bevat de vaakst voorkomende en klinisch relevante bijwerkingen van paclitaxel gebonden aan albuminenanodeeltjes.

De bijwerkingen werden beoordeeld bij 229 patiënten met gemetastaseerde borstkanker die behandeld werden met 260 mg/m² van paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels om de drie weken in het belangrijkste klinische onderzoek in fase III (paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels als monotherapie).

De bijwerkingen werden beoordeeld bij 421 patiënten met gemetastaseerde pancreaskanker die paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels in combinatie met gemcitabine kregen (125 mg/m² paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels in combinatie met gemcitabine met een dosis van 1.000 mg/m² toegediend op dag 1, 8 en 15 van elke cyclus van 28 dagen) en 402 patiënten die gemcitabine als monotherapie kregen als systemische eerstelijnsbehandeling voor gemetastaseerd adenocarcinoom van de pancreas (paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels/gemcitabine).

De bijwerkingen werden beoordeeld bij 514 patiënten met niet-kleincellige longkanker behandeld met paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels in combinatie met carboplatine (100 mg/m² paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels toegediend op dag 1, 8 en 15 van elke cyclus van 21 dagen in combinatie met carboplatine toegediend op dag 1 van iedere cyclus) in het gerandomiseerde, gecontroleerde klinisch onderzoek in fase III (paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels /carboplatine). De door patiënten gemelde taxaantoxiciteit werd beoordeeld op basis van de 4 subschalen van de Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT)-Taxaan vragenlijst. Op basis van een analyse van herhaalde metingen leverden 3 van de 4 subschalen (perifere neuropathie, pijn in handen/voeten, en gehoor) resultaten op ten gunste van paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels en carboplatine ($p \leq 0,002$). Voor de andere subschaal (oedeem) was er geen verschil tussen de behandelingsgroepen

Infecties en parasitaire aandoeningen

Paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels/gemcitabine

Sepsis is gemeld bij 5% van de patiënten met of zonder neutropenie die paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels in combinatie met gemcitabine toegediend kregen tijdens een onderzoek naar adenocarcinoom van de pancreas. Van de 22 meldingen van sepsis bij patiënten behandeld met paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels in combinatie met gemcitabine was de uitkomst bij 5 fataal. Complicaties als gevolg van de onderliggende pancreaskanker, met name galwegobstructie of de aanwezigheid van een galwegstent, werden als aanzienlijk bijdragende factoren beschouwd. Als een patiënt koorts krijgt (ongeacht de neutrofielentelling), moet er een behandeling met breedspectrumantibiotica worden ingesteld. Bij febrile neutropenie mogen Bugvi en gemcitabine niet worden toegediend totdat de koorts is verdwenen en de ANC ≥ 1.500 cellen/mm³; de behandeling dient vervolgens te worden hervat op een lager dosisniveau (zie rubriek 4.2).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels als monotherapie - gemetastaseerde borstkanker

Bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker was neutropenie de meest opvallende hematologische toxiciteit (gemeld bij 79% van de patiënten) en deze was snel omkeerbaar en dosisafhankelijk; leukopenie werd gemeld bij 71% van de patiënten. Neutropenie van graad 4 (< 500 cellen/mm³) trad op bij 9% van de patiënten behandeld met paclitaxel gebonden aan albuminenanodeeltjes. Febrile neutropenie trad op bij vier patiënten die paclitaxel gebonden aan albuminenanodeeltjes kregen. Anemie (Hb < 10 g/dl) werd waargenomen bij 46% van de patiënten die met paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels behandeld werden en deze was in drie gevallen ernstig (Hb < 8 g/dl). Lymfopenie werd waargenomen bij 45% van de patiënten.

Paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels/gemcitabine

Tabel 7 geeft de frequentie en ernst aan van hematologische afwijkingen gedetecteerd via laboratoriumonderzoek weer voor patiënten die behandeld werden met paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels in combinatie met gemcitabine of met gemcitabine alleen.

Tabel 7: Hematologische afwijkingen gedetecteerd via laboratoriumonderzoek in een onderzoek naar adenocarcinoom van de pancreas

	Paclitaxel gebonden aan albuminenanodeeltjes (125 mg/m ²)/gemcitabine		Gemcitabine	
	Graden 1-4 (%)	Graden 3-4 (%)	Graden 1-4 (%)	Graden 3-4 (%)
Anemie ^{a,b}	97	13	96	12
Neutropenie ^{a,b}	73	38	58	27
Trombocytopenie ^{a,b}	74	13	70	9

^a 405 patiënten geëvalueerd in de groep op paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels/gemcitabine

^b 388 patiënten geëvalueerd in de met gemcitabine behandelde groep

^c 404 patiënten geëvalueerd in de groep op paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels/gemcitabine

Paclitaxel gebonden aan albuminenanodeeltjes/carboplatine

Anemie en trombocytopenie werden vaker gemeld in de behandelingsgroep met paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels dan in de behandelingsgroep met taxol en carboplatine (respectievelijk 54% versus 28% en 45% versus 27%).

Zenuwstelselaandoeningen

Paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels als monotherapie - gemetastaseerde borstkanker

In het algemeen waren de frequentie en ernst van neurotoxiciteit dosisafhankelijk bij patiënten die paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels kregen. Perifere neuropathie (grotendeels sensorische neuropathie graad 1 of 2) werd waargenomen bij 68% van de patiënten die paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels kregen, waarbij 10% van graad 3 was en er geen gevallen van graad 4 waren.

Paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels/gemcitabine

Voor patiënten behandeld met paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels in combinatie met gemcitabine bedroeg de mediane tijd tot het eerste optreden van perifere neuropathie van graad 3 140 dagen. De mediane tijd tot verbetering met minstens 1 graad bedroeg 21 dagen en de mediane tijd tot verbetering van perifere neuropathie van graad 3 tot graad 0 of 1 bedroeg 29 dagen. Van de patiënten bij wie de behandeling werd onderbroken wegens perifere neuropathie kon 44% (31/70 patiënten) de behandeling met paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels hervatten met een lagere dosis. Geen van de patiënten die met paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels in combinatie met gemcitabine behandeld werden, kreeg perifere neuropathie van graad 4.

Paclitaxel gebonden aan albuminenanodeeltjes/carboplatine

Voor patiënten met niet-kleincellige longkanker die met paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels en carboplatine behandeld werden, bedroeg de mediane tijd tot het eerste optreden van behandelingsgerelateerde perifere neuropathie van graad 3 wel 121 dagen en bedroeg de mediane tijd tot verbetering van behandelingsgerelateerde perifere neuropathie van graad 3 tot graad 1 wel 38 dagen. Geen van de patiënten die met paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels en carboplatine werden behandeld, kreeg perifere neuropathie van graad 4.

Oogaandoeningen

Er zijn zeldzame meldingen geweest tijdens het toezicht na het in de handel brengen van verminderde gezichtsscherpte als gevolg van cystoïde maculaeodem tijdens de behandeling met paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels (zie rubriek 4.4).

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels/gemcitabine

Pneumonitis is gemeld bij 4% van de patiënten wanneer paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels in combinatie met gemcitabine werd gebruikt. Van de 17 gevallen van pneumonitis gemeld bij patiënten die behandeld werden met paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels in combinatie met gemcitabine, hadden 2 gevallen een fatale afloop. Patiënten dienen nauwgezet te worden gecontroleerd op klachten en

verschijnselen van pneumonitis. Na uitsluiting van infectieuze etiologie en diagnose van pneumonitis moet de behandeling met Bugvi en gemcitabine permanent worden stopgezet en dient onmiddellijk gestart te worden met een geschikte behandeling en ondersteunende maatregelen (zie rubriek 4.2).

Maagdarmstelselaandoeningen

Paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels als monotherapie - gemetastaseerde borstkanker

Misselijkheid trad op bij 29% van de patiënten en diarree bij 25% van de patiënten.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels als monotherapie - gemetastaseerde borstkanker

Alopecia werd waargenomen bij > 80% van de patiënten behandeld met paclitaxel gebonden aan albuminenanodeeltjes. De meeste gevallen van alopecia traden minder dan een maand na aanvang van de behandeling met paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels op. Uitgesproken haaruitval $\geq 50\%$ wordt verwacht voor de meeste patiënten die haaruitval ondervinden.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels als monotherapie - gemetastaseerde borstkanker

Artralgie trad op bij 32% van de patiënten die paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels kregen en deze was in 6% van de gevallen ernstig. Myalgie trad op bij 24% van de patiënten die paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels kregen en was in 7% van de gevallen ernstig. De symptomen waren gewoonlijk van voorbijgaande aard, traden gewoonlijk drie dagen na de toediening van paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels op en waren binnen een week verdwenen.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels als monotherapie - gemetastaseerde borstkanker

Asthenie/vermoeidheid werd gemeld bij 40% van de patiënten.

Pediatrische patiënten

Het onderzoek omvatte 106 patiënten, waarvan 104 pediatrische patiënten van 6 maanden tot jonger dan 18 jaar oud (zie rubriek 5.1). Alle patiënten ondervonden ten minste 1 bijwerking. De meest gemelde bijwerkingen waren neutropenie, anemie, leukopenie en pyrexie. Ernstige bijwerkingen gemeld bij meer dan 2 patiënten waren pyrexie, rugpijn, perifeer oedeem en braken. Er werden geen nieuwe veiligheidssignalen geïdentificeerd bij het beperkte aantal pediatrische patiënten dat met paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels werd behandeld en het veiligheidsprofiel was vergelijkbaar met dat van de volwassen populatie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via

België: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - www.fagg.be - Afdeling Vigilantie : Website: www.eenbijwerkingmelden.be - E-mail: adr@fagg-afmps.be.

Luxemburg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy of Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Overdosering

Er is geen tegengif bekend voor overdosering met paclitaxel. In het geval van een overdosis dient de patiënt nauwgezet te worden gemonitord. De behandeling dient gericht te worden op de belangrijkste verwachte toxiciteiten: beenmergsuppressie, mucositis en perifere neuropathie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen, plantenalkaloïden en andere natuurlijke producten, taxanen, ATC-code: L01CD01

Werkingsmechanisme

Paclitaxel is een antimicrotubulaire stof die de aanmaak van microtubuli vanuit tubuline-dimeren bevordert en de microtubuli stabiliseert door depolymerisatie te verhinderen. Deze stabiliteit resulteert in de remming van de normale dynamische reorganisatie van het microtubulinetwerk dat essentieel is voor de vitale interfase en celfuncties tijdens de mitose. Bovendien induceert paclitaxel de vorming van abnormale netwerken of bundels van microtubuli tijdens de gehele celcyclus en de vorming van meerdere asterfiguren tijdens de mitose.

Bugvi bevat humane serumalbuminenanodeeltjes met paclitaxel ter grootte van ongeveer 130 nm, waar het paclitaxel aanwezig is in een niet-kristallijne, amorf toestand. Bij intraveneuze toediening dissociëren de nanodeeltjes in oplosbare, aan albumine gebonden paclitaxelcomplexen ter grootte van ongeveer 10 nm. Van albumine is bekend dat het endotheliale caveolaire transcytose van plasmabestanddelen medieert en *in vitro* onderzoeken hebben aangetoond dat de aanwezigheid van albumine het transport van paclitaxel door endotheliale cellen verbetert. Er is verondersteld dat dit verbeterde transendotheliale caveolaire transport wordt gemedieerd door de gp-60 albuminereceptor en dat paclitaxel zich sterker accumuleert in het tumorgebied vanwege het albuminebindende eiwit Secreted Protein Acidic Rich in Cysteine (SPARC).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Borstkanker

Gegevens van 106 patiënten verzameld in twee open onderzoeken met enkele behandelingsgroepen en van 454 patiënten die behandeld werden in een gerandomiseerd vergelijkend onderzoek in fase III zijn beschikbaar om het gebruik van paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels bij gemetastaseerde borstkanker te ondersteunen. Deze informatie wordt hieronder getoond.

Open onderzoeken met een enkele behandelingsgroep

In één onderzoek werd paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels toegediend als een 30 minuten durend infuus bij een dosis van 175 mg/m² aan 43 patiënten met gemetastaseerde borstkanker. In het tweede onderzoek werd een dosis van 300 mg/m² gebruikt als een 30 minuten durend infuus bij 63 patiënten met gemetastaseerde borstkanker. De patiënten werden behandeld zonder steroïdenpremedicatie of geplande G-CSF-ondersteuning. De cycli werden met tussenpozen van 3 weken toegediend. De responspercentages bedroegen voor alle patiënten 39,5% (95% BI: 24,9%-54,2%) en 47,6% (95% BI: 35,3, 60,0). De mediane tijd tot ziekteprogressie was 5,3 maanden (175 mg/m²; 95% BI: 4,6-6,2 maanden) en 6,1 maanden (300 mg/m²; 95% BI: 4,2-9,8 maanden).

Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek

Dit onderzoek werd in meerdere centra uitgevoerd bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker die om de 3 weken werden behandeld met uitsluitend paclitaxel, hetzij als paclitaxel als oplossing 175 mg/m² toegediend als een 3 uur durend infuus met premedicatie

om overgevoeligheid te voorkomen (N = 225) of als 260 mg/m² van paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels werden toegediend als een 30 minuten durend infuus zonder premedicatie (N = 229).

Bij 64% van de patiënten was de prestatiestatus gedaald (ECOG 1 of 2) bij aanvang van het onderzoek; 79% had viscerale metastasen; en 76% had > 3 metastasehaarden. Veertien procent van de patiënten had niet eerder chemotherapie gekregen; 27% had alleen chemotherapie als adjuvante behandeling gekregen, 40% alleen bij metastasen en 19% zowel als adjuvante behandeling als bij metastasen. Van hen kreeg 59% het onderzoeksgeneesmiddel als tweede of meer dan tweedelijsbehandeling. Van de patiënten was 77% al eerder blootgesteld geweest aan anthracyclinen.

De resultaten voor het totale responspercentage en de tijd tot ziekteprogressie, de progressievrije overleving en de overleving van patiënten die een meer dan eerstelijsbehandeling kregen, worden hieronder weergegeven.

Tabel 8: Resultaten voor het totale responspercentage, mediane tijd tot ziekteprogressie en progressievrije overleving naar het oordeel van de onderzoeker

Werkzaamheidsvariabele	Paclitaxel gebonden aan albuminenanodeeltjes (260 mg/m ²)	Opgelost paclitaxel (175 mg/m ²)	p-waarde
<i>Responspercentage (95% BI) (%)</i>			
> 1 ^e -lijns therapie	26,5 [18,98, 34,05] (n = 132)	13,2 [7,54, 18,93] (n = 136)	0,006 ^a
<i>* Mediane tijd tot ziekteprogressie [95% BI] (weken)</i>			
> 1 ^e -lijns therapie	20,9 [15,7, 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0, 19,3] (n = 135)	0,011 ^b
<i>* Mediane progressievrije overleving [95%-BI] (weken)</i>			
> 1 ^e -lijns therapie	20,6 [15,6, 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0, 18,3] (n = 135)	0,010 ^b
<i>* Overleving [95%-BI] (weken)</i>			
> 1 ^e -lijns therapie	56,4 [45,1, 76,9] (n = 131)	46,7 [39,0, 55,3] (n = 136)	0,020 ^b

* Deze gegevens zijn gebaseerd op klinisch onderzoeksrapport: CA012-0 Addendum dated Final (23 March-2005)

^a Chi-kwadraattest

^b Log-rangtest

De veiligheidsgegevens van 229 patiënten die behandeld zijn met paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels in het gerandomiseerde, gecontroleerde klinische onderzoek zijn geëvalueerd. De neurotoxiciteit ten aanzien van paclitaxel werd geëvalueerd aan de hand van een verbetering met één graad voor patiënten die op enig moment tijdens de behandeling perifere neuropathie van graad 3 vertoonden. Het natuurlijke verloop van een perifere neuropathie tot de oplossing ervan tot uitgangsniveau wegens cumulatieve toxiciteit van paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels na > 6 kuren is niet geëvalueerd en blijft onbekend.

Adenocarcinoom van de pancreas

Er is een multicentrisch, multinational, gerandomiseerd, open onderzoek verricht met 861 patiënten om paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels/gemcitabine te vergelijken met gemcitabine als monotherapie als eerstelijsbehandeling bij patiënten met gemetastaseerd adenocarcinoom van de pancreas. Paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels werden toegediend aan de patiënten (n = 431) als intraveneuze infusie over 30-40 minuten met een dosis van 125 mg/m² gevolgd door gemcitabine als intraveneuze infusie over 30-40 minuten met een dosis van 1.000 mg/m² toegediend op dag 1, 8 en 15 van elke cyclus van 28 dagen. In de vergelijkingsgroep werd gemcitabine als monotherapie toegediend aan de patiënten (n = 430) in overeenstemming met de aanbevolen dosis en het aanbevolen doseringsschema. De behandeling werd toegediend tot ziekteprogressie of ontwikkeling van onaanvaardbare

toxiciteit optrad. Van de 431 patiënten met adenocarcinoom van de pancreas die waren gerandomiseerd naar paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels in combinatie met gemcitabine, was de meerderheid (93%) blank, 4% zwart en 2% Aziatisch. Van hen had er 16% een Karnofsky Performance Status (KPS) van 100; 42% had een KPS van 90, 35% had een KPS van 80, 7% had een KPS van 70, en < 1% van de patiënten had een KPS lager dan 70. Patiënten met een hoog cardiovasculair risico, een voorgeschiedenis van perifere arteriële ziekte en/of bindweefselziekte en/of interstitiële longziekte werden uitgesloten van deelname aan het onderzoek.

Patiënten kregen een mediane behandelingsduur van 3,9 maanden in behandelingsgroep met paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels/gemcitabine en 2,8 maanden in die met gemcitabine. Van de patiënten in de groep op paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels/gemcitabine werd 32% 6 maanden of langer behandeld, ten opzichte van 15% van de patiënten in de groep op gemcitabine. Voor de behandelde populatie was de mediane relatieve dosisintensiteit voor gemcitabine 75% in de groep op paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels/gemcitabine en 85% in de groep op gemcitabine. De mediane relatieve dosisintensiteit van paclitaxel gebonden aan albuminenanodeeltjes was 81%. In de groep op paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels/gemcitabine werd een hogere mediane cumulatieve dosis gemcitabine toegediend (11.400 mg/m²) dan in de groep op gemcitabine (9.000 mg/m²).

Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid was totale overleving (OS). De belangrijkste secundaire eindpunten waren progressievrije overleving (PFS) en totaal responspercentage (ORR), beide werden beoordeeld aan de hand van onafhankelijke, centrale, geblindeerde, radiologische beoordeling waarbij gebruik werd gemaakt van de RECIST-richtlijnen (Versie 1.0).

Tabel 9: De resultaten voor de werkzaamheid afkomstig van gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met adenocarcinoom van de pancreas (Intent-to-treat populatie)

	Paclitaxel gebonden aan albuminenanodeeltjes (125 mg/m ²)/gemcitabine (N = 431)	Gemcitabine (N = 430)
Algemene overleving		
Aantal overlijdens (%)	333 (77)	359 (83)
Mediane totale overleving, maanden (95% BI)	8,5 (7,89, 9,53)	6,7 (6,01, 7,23)
HR _{A+G/G} (95% BI) ^a	0,72 (0,617, 0,835)	
P-waarde ^b	< 0,0001	
Overlevingspercentage% (95% BI) na		
1 jaar	35% (29,7, 39,5)	22% (18,1, 26,7)
2 jaar	9% (6,2, 13,1)	4% (2,3, 7,2)
75 ^e Percentiel algemene overleving (maanden)	14,8	11,4
Progressievrije overleving		
Overlijden of progressie, n (%)	277 (64)	265 (62)
Mediane progressievrije overleving [95%-BI] (weken)	5,5 (4,47, 5,95)	3,7 (3,61, 4,04)
HR _{A+G/G} (95% BI) ^a	0,69 (0,581, 0,821)	
P-waarde ^b	< 0,0001	
Algemeen responspercentage		
Bevestigde volledige of partiële algemene respons, n (%)	99 (23)	31 (7)

	Paclitaxel gebonden aan albuminenanodeeltjes (125 mg/m ²)/gemcitabine (N = 431)	Gemcitabine (N = 430)
95% BI	19,1, 27,2	5,0, 10,1
p _{A+G} /p _G (95% BI)	3,19 (2,178, 4,662)	
P-waarde, chi-kwadraattest)	< 0,0001	

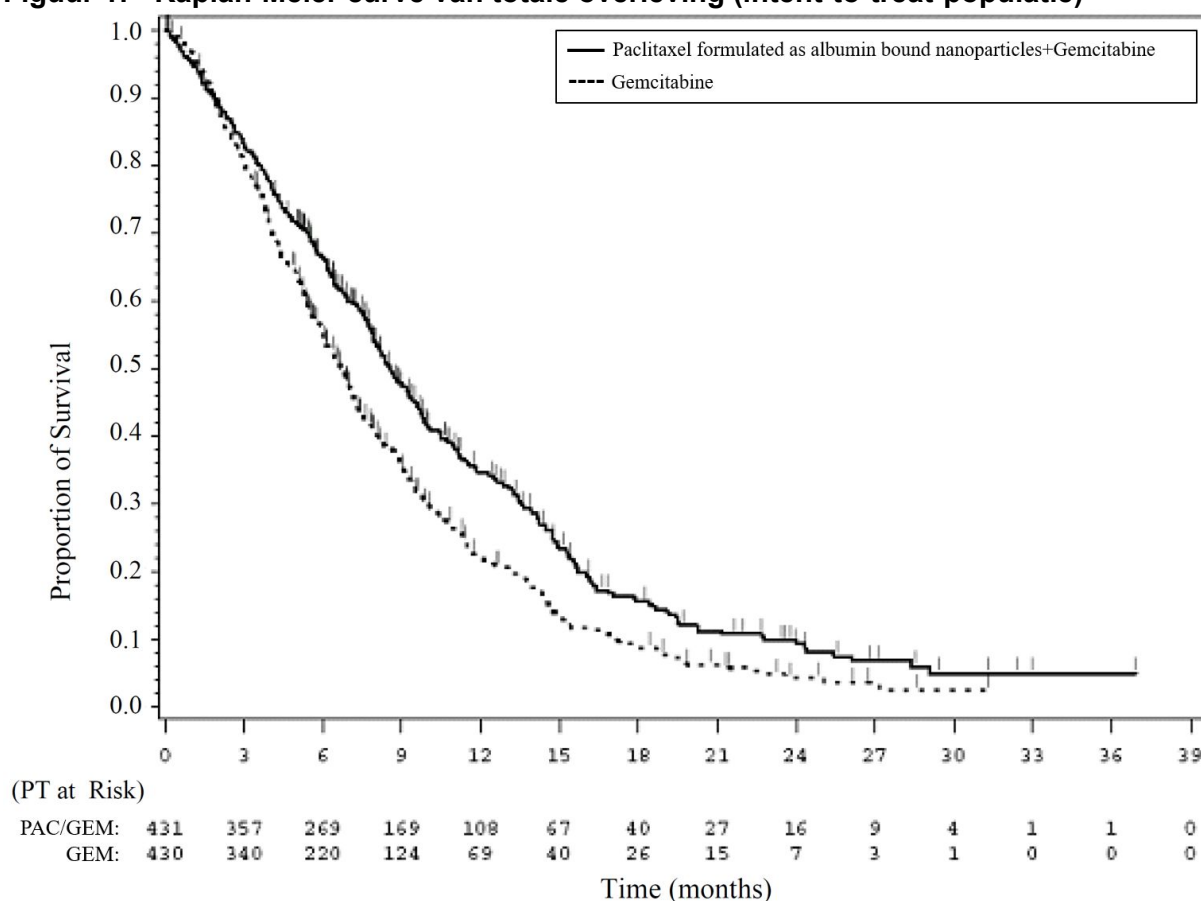
BI = betrouwbaarheidsinterval, HR_{A+G/G} = risicoverhouding van paclitaxel gebonden aan albuminenanodeeltjes +gemcitabine/gemcitabine, p_{A+G}/p_G = Respons rate ratio van paclitaxel gebonden aan albuminenanodeeltjes +gemcitabine/gemcitabine

^a gestratificeerd Cox-proportioneel hazardmodel

^b gestratificeerde log-rangtest, gestratificeerd per geografische regio (Noord-Amerika t.o.v. andere), KPS (70 tot 80 t.o.v. 90 tot 100), en aanwezigheid van levermetastase (ja t.o.v. nee).

Er was een statistisch significante verbetering van de totale overleving voor patiënten die behandeld werden met paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels /gemcitabine t.o.v. gemcitabine alleen, met een toename van de mediane totale overleving van 1,8 maanden, een algemene verlaging van het risico op overlijden van 28%, een verbetering van de overleving na 1 jaar van 59% en een verbetering van de overleving na 2 jaar van 125%.

Figuur 1: Kaplan-Meier curve van totale overleving (intent-to-treat-populatie)



De effecten van de behandeling op de totale overleving waren groter in de groep op paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels /gemcitabine bij de meeste vooraf gespecificeerde subgroepen (inclusief geslacht, KPS, geografische regio, primaire locatie van pancreaskanker, stadium bij diagnose, aanwezigheid van levermetastasen, aanwezigheid van peritoneale carcinomatose, eerdere Whipple-operatie, aanwezigheid van galwegstent in de uitgangssituatie, aanwezigheid van pulmonale metastasen en het aantal locaties van metastasen). Voor patiënten ≥ 75 jaar in de groep op paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels /gemcitabine en in die op gemcitabine bedroeg de hazardratio (HR) voor overleving 1,08 (95%-BI 0,653; 1,797). Voor patiënten met normale CA 19-9 waarden in de uitgangssituatie bedroeg de HR voor overleving 1,07 (95%-BI 0,692;

1,661).

Er was een statistisch significante verbetering in progressievrije overleving voor patiënten behandeld met paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels /gemcitabine versus gemcitabine alleen, met een toename van de mediane progressievrije overleving van 1,8 maanden.

Niet-kleincellige longkanker

Een multicentrisch, gerandomiseerd, open onderzoek werd verricht bij 1.052 chemotherapie-naïeve patiënten met stadium IIb/IV niet-kleincellige longkanker. Het onderzoek vergeleek paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels in combinatie met carboplatine t.o.v. opgelost paclitaxel in combinatie met carboplatine als eerstelijnsbehandeling bij patiënten met gevorderde niet-kleincellige longkanker. Meer dan 99% van de patiënten had een ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) prestatiestatus van 0 of 1. Patiënten met een vooraf bestaande neuropathie van graad ≥ 2 of ernstige medische risicofactoren in verband met een van de belangrijke orgaansystemen werden uitgesloten. Paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels werden toegediend aan de patiënten (n = 521) als intraveneuze infusie over 30 minuten in een dosering van 100 mg/m² op dag 1, 8 en 15 van elke cyclus van 21 dagen zonder steroïdenpremedicatie en zonder profylaxe met granulocytkoloniestimulerende factor. Onmiddellijk na afloop van de toediening van paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels werd carboplatine in een dosering van AUC = 6 mg•min/ml intraveneus toegediend, alleen op dag 1 van elke cyclus van 21 dagen. Opgelost paclitaxel werd toegediend aan de patiënten (n = 531) in een dosering van 200 mg/m² als een intraveneuze infusie gedurende 3 uur met de standaard premedicatie, onmiddellijk gevolgd door de intraveneuze toediening van carboplatine bij een AUC = 6 mg•min/ml. Elk geneesmiddel werd toegediend op dag 1 van elke cyclus van 21 dagen. In beide onderzoeksgroepen werd de behandeling toegediend tot ziekteprogressie of het ontstaan van onaanvaardbare toxiciteit. In beide onderzoeksgroepen kregen de patiënten mediaan 6 behandelingscycli.

Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid was het totaal responspercentage gedefinieerd als het percentage patiënten dat een objectief bevestigde volledige respons of partiële respons bereikte op basis van een onafhankelijke, centrale, geblindeerde radiologische beoordeling met behulp van RECIST (Versie 1.0). De patiënten in de behandelingsgroep met paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels/carboplatine vertoonden een significant hoger totaal responspercentage dan de patiënten in de controlegroep: 33% t.o.v. 25%, p = 0,005 (Tabel 10). Er zat een aanzienlijk verschil in het totale responspercentage van de arm op paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels/carboplatine dan in de controle-arm bij patiënten met niet-kleincellige longkanker van plaveiselhistologie (n = 450, 41% t.o.v. 24%, p < 0,001), maar dit verschil vertaalde zich niet in een verschil in PFS of OS. Er was geen verschil in ORR tussen de behandelingsarmen bij patiënten met niet-plaveiselcelhistologie (n = 602, 26% t.o.v. 25%, p = 0,808).

Tabel 10: Totaal responspercentage in het gerandomiseerde onderzoek naar niet-kleincellige longkanker (intent-to-treat-populatie)

Werkzaamheidsparameter	Paclitaxel gebonden aan albuminenanodeeltjes (100 mg/m ² /week) +carboplatine (N = 521)	Opgelost paclitaxel (200 mg/m ² elke 3 weken) +carboplatine (N = 531)
Totaal responspercentage (onafhankelijk nazicht)		
Bevestigde volledige of partiële algemene respons, n (%)	170 (33%)	132 (25%)
95% BI (%)	28,6, 36,7	21,2, 28,5
p _A /p _T (95,1% BI)	1,313 (1,082, 1,593)	
P-waarde ^a	0,005	

BI = betrouwbaarheidsinterval; HR_{A/T} = risicoverhouding van paclitaxel gebonden aan albuminenanodeeltjes/carboplatine tot opgelost paclitaxel/carboplatine; p_A/p_T = Responspercentage ratio van

paclitaxel gebonden aan albuminenanodeeltjes/carboplatine tot opgelost paclitaxel/carboplatine.

^a P-waarde op basis van een chi-kwadraat-test.

Er was geen statistisch significant verschil in progressievrije overleving (op basis van geblindeerde radiologische beoordeling) en totale overleving tussen de twee behandelingsgroepen. Er werd een non-inferioriteitsanalyse voor progressievrije overleving en totale overleving uitgevoerd, met een vooraf bepaalde non-inferioriteitsmarge van 15%. Het criterium voor non-inferioriteit werd zowel voor progressievrije overleving als voor totale overleving bereikt, waarbij de bovengrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval voor de betreffende hazard ratio's minder dan 1,176 bedroeg (Tabel 11).

Tabel 11: Non-inferioriteitsanalyses van progressievrije overleving en totale overleving in gerandomiseerd onderzoek naar niet-kleincellige longkanker (intent-to-treat-populatie)

Werkzaamheidsparameter	Paclitaxel gebonden aan albuminenanodeeltjes (100 mg/m ² /week) + carboplatine (N = 521)	Opgelost paclitaxel (200 mg/m ² elke 3 weken) + carboplatine (N = 531)
Progressievrije overleving ^a (onafhankelijke nazicht)		
Overlijden of progressie, n (%)	429 (82%)	442 (83%)
Mediane PFS (95% BI) (maanden)	6,8 (5,7, 7,7)	6,5 (5,7, 6,9)
HR _{A/T} (95% BI)	0,949 (0,830, 1,086)	
Algemene overleving		
Aantal sterfgevallen, n (%)	360 (69%)	384 (72%)
Mediane OS (95% BI) (maanden)	12,1 (10,8, 12,9)	11,2 (10,3, 12,6)
HR _{A/T} (95,1% BI)	0,922 (0,797, 1,066)	

BI = betrouwbaarheidsinterval; HR_{A/T} = risicoverhouding van paclitaxel gebonden aan albuminenanodeeltjes/carboplatine tot opgelost paclitaxel/carboplatine; p_A/p_T = Responspercentage ratio van paclitaxel gebonden aan albuminenanodeeltjes/carboplatine tot opgelost paclitaxel/carboplatine.

^a Volgens de methodologische overwegingen van de EMA betreffende het eindpunt voor progressievrije overleving werden ontbrekende observaties of het starten van een volgende nieuwe behandeling niet gebruikt voor censuur.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid bij pediatrische patiënten zijn niet vastgesteld (zie rubriek 4.2).

Onderzoek ABI-007-PST-001 was een open, dosisbepalend onderzoek in fase 1/2 in meerdere centra voor de evaluatie van de veiligheid, verdraagbaarheid en voorlopige werkzaamheid van wekelijks toegediend paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels aan pediatrische patiënten met terugkerende of refractaire vaste tumoren, met in totaal 106 patiënten van ≥ 6 maanden tot ≤ 24 jaar.

Fase 1 van het onderzoek omvatte in totaal 64 patiënten van 6 maanden tot jonger dan 18 jaar. Hierin werd vastgesteld dat de maximale verdragen dosis (maximum tolerated dose, MTD) 240 mg/m² bedroeg, toegediend als intraveneus infuus gedurende 30 minuten, op dag 1, 8 en 15 van elke cyclus van 28 dagen.

In fase 2 werden in totaal 42 patiënten ingeschreven met behulp van een tweestaps minimaxontwerp volgens Simon, in de leeftijd van 6 maanden tot 24 jaar met terugkerend of refractair Ewing-sarcoom, neuroblastoom en rhabdomyosarcoom, voor het beoordelen van de antitumoractiviteit, aan de hand van het totale responspercentage (overall response rate, ORR). Van de 42 patiënten was 1 patiënt < 2 jaar, 27 waren ≥ 2 tot < 12 jaar, 12 waren ≥ 12 tot < 18 jaar en 2 volwassen patiënten waren ≥ 18 tot 24 jaar oud.

De patiënten werden gedurende een mediaan van 2 cycli behandeld met de MTD. Van de 41 patiënten die geschikt waren voor beoordeling van de werkzaamheid in stadium 1, had 1

patiënt in de rhabdomyosarcomgroep (n = 14) een bevestigde gedeeltelijke respons (partiële respons, PR) wat resulteerde in een ORR van 7,1% (95%-BI: 0,2, 33,9). Geen bevestigde complete respons (CR) of PR werd waargenomen in de Ewing-sarcomgroep (n = 13) of de neuroblastogroep (n = 14). Geen van de onderzoeksgroepen ging door naar stadium 2 omdat niet werd voldaan aan de door het protocol gedefinieerde vereiste dat ≥ 2 patiënten een bevestigde respons moesten hebben.

De mediane totale overlevingsresultaten, waaronder de follow-upperiode van 1 jaar, waren 32,1 weken (95%-BI: 21,4, 72,9), 32,0 weken (95%-BI: 12, niet vastgesteld) en 19,6 weken (95%-BI: 4, 25,7) voor respectievelijk Ewing-sarcom, neuroblastom en rhabdomyosarcom.

Het algemene veiligheidsprofiel van paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels bij pediatrische patiënten kwam overeen met het bekende veiligheidsprofiel van paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels bij volwassenen (zie rubriek 4.8). Op basis van deze resultaten werd geconcludeerd dat paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels als monotherapie geen zinvolle klinische activiteit of overlevingsvoordeel heeft om verdere ontwikkeling bij pediatrische patiënten te rechtvaardigen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen van totale paclitaxel na 30 en 180 minuten durende infusies van paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels op een dosisniveau van 80 tot 375 mg/m² zijn vastgesteld in klinische onderzoeken. De blootstelling (AUC) aan paclitaxel nam lineair toe van 2.653 tot 16.736 ng.u/ml na een dosis van 80 tot 300 mg/m².

In een onderzoek bij patiënten met gevorderde vaste tumoren zijn de farmacokinetische eigenschappen van paclitaxel na intraveneuze toediening van 260 mg/m² van paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels gedurende 30 minuten vergeleken met de farmacokinetische eigenschappen na 175 mg/m² opgelost paclitaxel via injectie toegediend gedurende 3 uur. Op basis van een niet-compartimentele analyse van de farmacokinetiek was de plasmaklaring van paclitaxel in paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikelsgroter (43%) dan na een injectie van opgelost paclitaxel en het verdelingsvolume ervan was ook hoger (53%). Er waren geen verschillen in de terminale halfwaardetijden.

In een onderzoek met herhaalde doses met 12 patiënten die 260 mg/m² paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels intraveneus kregen toegediend, was het onderlinge verschil tussen patiënten in AUC 19% (bereik = 3,21%-37,70%). Bij meerdere behandelingskuren waren er geen aanwijzingen voor accumulatie van paclitaxel.

Distributie

Na toediening van paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels aan patiënten met vaste tumoren wordt paclitaxel gelijkmatig verdeeld naar de bloedcellen en het plasma en het bindt sterk aan plasma-eiwitten (94%).

De eiwitbinding van paclitaxel na toediening van paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels werd geëvalueerd door middel van ultrafiltratie in een vergelijkend intrapatiëntonderzoek. De fractie van vrij paclitaxel was met paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels (6,2%) aanzienlijk hoger dan met opgelost paclitaxel (2,3%). Dit resulteerde bij paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels in een aanzienlijk hogere blootstelling aan ongebonden paclitaxel in vergelijking met opgelost paclitaxel, ondanks het feit dat de totale blootstelling vergelijkbaar is. Dit is mogelijk het gevolg van het feit dat paclitaxel niet wordt gevangen in Cremophor EL-micellen zoals opgelost paclitaxel. Op basis van de gepubliceerde literatuur tonen *in vitro* onderzoeken van de humane serum-eiwitbinding (met paclitaxel in een concentratie van 0,1 tot 50 µg/ml) aan dat de aanwezigheid van cimetidine, ranitidine, dexamethason of difenhydramine geen invloed had op de eiwitbinding van paclitaxel.

Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse is het totale verdelingsvolume ongeveer

1.741 liter. Dit grote verdelingsvolume duidt op een uitgebreide extravasculaire verdeling en/of weefselbinding van paclitaxel.

Biotransformatie en eliminatie

Op basis van de gepubliceerde literatuur blijkt uit *in vitro* onderzoeken met humane levermicrosomen en weefsecoups dat paclitaxel voornamelijk wordt gemetaboliseerd in 6 α -hydroxypaclitaxel en twee mindere metabolieten, 3'-p-hydroxypaclitaxel en 6 α -3'-p-dihydroxypaclitaxel I. De vorming van deze gehydroxyleerde metabolieten wordt gekatalyseerd door respectievelijk CYP2C8, CYP3A4 en beide isozymen CYP2C8 en CYP3A4.

Bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker bedroeg de gemiddelde waarde voor cumulatieve urine-uitscheiding van onveranderde werkzame stof 4% van de totale toegediende dosis na een infusie van 30 minuten met 260 mg/m² van paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels. Minder dan 1% van de totale toegediende dosis werd uitgescheiden als de metabolieten 6 α -hydroxypaclitaxel en 3'-p-hydroxypaclitaxel, wat op een uitgebreide niet-renale klaring duidt. Paclitaxel wordt hoofdzakelijk geëlimineerd door het levermetabolisme en uitscheiding via de gal.

In het klinisch dosisbereik van 80 tot 300 mg/m² ligt de gemiddelde plasmaklaring van paclitaxel tussen 13 en 30 l/u/m², terwijl de gemiddelde terminale halfwaardetijd tussen 13 en 27 uur ligt.

Leverinsufficiëntie

Het effect van leverfunctiestoornissen op de populatiefarmacokinetiek van paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels werd onderzocht bij patiënten met gevorderde, vaste tumoren. In deze analyse werden patiënten opgenomen met een normale leverfunctie (n = 130) en vooraf bestaande lichte (n = 8), matige (n = 7) of ernstige (n = 5) leverfunctiestoornis (volgens de criteria van de 'Organ Dysfunction Working Group' van het National Cancer Institute). De resultaten tonen aan dat een lichte leverfunctiestoornis (totaal bilirubine > 1 tot $\leq 1,5 \times \text{ULN}$) geen klinisch relevant effect heeft op de farmacokinetiek van paclitaxel. Patiënten met een matige leverfunctiestoornis (totaal bilirubine > 1,5 tot $\leq 3 \times \text{ULN}$) of een ernstige leverfunctiestoornis (totaal bilirubine > 3 tot $\leq 5 \times \text{ULN}$) vertonen een daling van 22% tot 26% in de maximale eliminatiesnelheid van paclitaxel en een toename van ongeveer 20% in de gemiddelde AUC van paclitaxel ten opzichte van patiënten met een normale leverfunctie. Leverfunctiestoornissen hebben geen effect op de gemiddelde C_{max} van paclitaxel. Bovendien is de eliminatie van paclitaxel omgekeerd evenredig met totaal bilirubine en evenredig met het serumalbumine.

Farmacokinetische/farmacodynamische modellen tonen aan dat er geen correlatie bestaat tussen de leverfunctie (op basis van het albumine of totaal bilirubine op uitgangsniveau) en neutropenie na een aanpassing, als gevolg van de blootstelling aan paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels.

Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar voor patiënten met een totaal bilirubinegehalte > 5 x ULN of voor patiënten met gemetastaseerd adenocarcinoom van de pancreas (zie rubriek 4.2).

Nierinsufficiëntie

In de farmacokinetische populatieanalyse werden patiënten opgenomen met een normale nierfunctie (n = 65), en een vooraf bestaande lichte (n = 61), matige (n = 23) of ernstige (n = 1) nierfunctiestoornis (volgens het ontwerp van FDA-criteria in 2010). Een lichte tot matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring ≥ 30 tot < 90 ml/min) heeft geen klinisch belangrijk effect op de maximale eliminatiesnelheid en de systemische blootstelling (AUC en C_{max}) van paclitaxel. Er zijn onvoldoende farmacokinetische gegevens voor patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis en er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar voor patiënten met een terminale nieraandoening.

Oudere patiënten

In de farmacokinetische populatieanalyse voor paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels werden patiënten opgenomen in de leeftijd van 24 tot 85 jaar en er werd aangetoond dat de leeftijd geen significante invloed heeft op de maximale eliminatiesnelheid en de systemische blootstellingsgegevens (AUC en C_{max}) van paclitaxel.

Farmacokinetische/farmacodynamische modellering met behulp van gegevens van 125 patiënten met gevorderde vaste tumoren geeft aan dat patiënten van ≥ 65 jaar gevoeliger kunnen zijn voor het ontstaan van neutropenie in de eerste behandelingscyclus, hoewel de leeftijd geen invloed heeft op de plasmablootstelling van paclitaxel.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van paclitaxel na 30 minuten intraveneuze toediening van dosisniveaus van 120 mg/m² tot 270 mg/m² werd bepaald bij 64 patiënten (2 tot ≤ 18 jaar oud) in fase 1 van een fase 1/2 onderzoek bij terugkerende of refractaire solide tumoren. Na verhoging van de dosis van 120 naar 270 mg/m² varieerden de gemiddelde AUC_(0-inf) en C_{max} van paclitaxel respectievelijk van 8.867 tot 14.361 ng*u/ml en van 3.488 tot 8.078 ng/ml.

De dosisgenormaliseerde piekwaarden voor geneesmiddelblootstelling waren vergelijkbaar binnen het onderzochte dosisbereik; de dosisgenormaliseerde totale geneesmiddelblootstellingswaarden waren echter alleen vergelijkbaar binnen 120 mg/m² tot 240 mg/m²; met een lager dosisgenormaliseerd AUC_∞ op het 270 mg/m² dosisniveau. Bij de MTD van 240 mg/m² was de gemiddelde CL 19,1 l/u en de gemiddelde terminale halfwaardetijd was 13,5 uur.

Bij kinderen en adolescenten is de blootstelling aan paclitaxel bij hogere dosering verhoogd, en de wekelijkse geneesmiddelblootstelling was hoger dan bij volwassen patiënten.

Andere intrinsieke factoren

Farmacokinetische populatieanalyses voor paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels geven aan dat geslacht, ras (Aziatisch t.o.v. blank) en het type vaste tumor geen klinisch relevant effect hebben op de systemische blootstelling (AUC en C_{max}) van paclitaxel. Bij patiënten die 50 kg wogen was de AUC van paclitaxel ongeveer 25% lager dan bij patiënten die 75 kg wogen. De klinische relevantie van deze bevinding is onzeker.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De carcinogeniciteit van paclitaxel is niet bestudeerd. Op basis van het farmacodynamische werkingsmechanisme is paclitaxel echter volgens de gepubliceerde literatuur in klinische doses potentieel carcinogeen en genotoxisch. Paclitaxel blijkt clastogeen te zijn *in vitro* (chromosoomafwijkingen in humane lymfocyten) en *in vivo* (micronucleustest bij muizen). Paclitaxel is *in vivo* (micronucleustest bij muizen) genotoxisch gebleken, maar wekte geen mutageniciteit op in de Ames-test of de hypoxanthine-guaninefosforibosyltransferase genmutatieanalyse op Chinese hamsterovarium-cellen (CHO/HGPRT).

Paclitaxel in doseringen onder de humane therapeutische dosis, toegediend vóór en tijdens de paring van mannelijke en vrouwelijke ratten, is in verband gebracht met een lage vruchtbaarheid en foetustoxiciteit bij ratten. Onderzoeken met paclitaxel-humaanserumalbuminenanopartikels bij dieren hebben onomkeerbare, toxische effecten op de mannelijke voortplantingsorganen aangetoond bij klinisch relevante blootstellingsniveaus.

Paclitaxel en/of zijn metabolieten werden uitgescheiden in de melk van lacterende ratten. Na intraveneuze toediening van radioactief gemerkt paclitaxel aan ratten op dag 9 en 10 postpartum was de concentratie van de radioactiviteit in de melk hoger dan in het plasma en nam de concentratie in de melk evenredig met de plasmaconcentratie af.

6.FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Albumine (humaan) (bevat natriumcaprylaat en N-acetyl-L-tryptofaan).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacons

3 jaar

Stabiliteit van dispersie in de injectieflacon na reconstitutie

De chemische en fysische stabiliteit bij gebruik zijn aangetoond gedurende 24 uur bij 2°C-8°C in de oorspronkelijke doos, beschermd tegen licht.

Stabiliteit van de dispersie na reconstitutie in de infuuszak

De chemische en fysische stabiliteit bij gebruik zijn aangetoond gedurende 24 uur bij 2°C-8°C als het product beschermd wordt tegen licht, gevolgd door 4 uur bij 25°C, ook beschermd tegen licht.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product na het reconstitueren en het vullen van de infuuszakken echter meteen worden gebruikt, tenzij de methode voor het reconstitueren en het vullen van de infuuszakken microbiële contaminatie uitsluit.

Indien het product niet meteen wordt gebruikt, zijn de bewaartijd en bewaarcondities bij gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

De totale gecombineerde bewaartijd van gereconstitueerd geneesmiddel in de injectieflacon en in de infuuszak, indien bewaard in de koelkast en beschermd tegen licht, bedraagt 24 uur. Hierna kan het in de infuuszak gedurende 4 uur worden bewaard bij een temperatuur beneden 25°C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Ongeopende injectieflacons

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht. Invriezen of bewaren in de koelkast heeft geen nadelige invloed op de stabiliteit van het product. Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

Gereconstitueerde dispersie

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacon van 50 ml met een stop (bromobutyl rubber), met een aluminium flip-off verzegeling, met een inhoud van 100 mg paclitaxel gebonden aan albuminenanodeeltjes.

Verpakkingsgrootte: één injectieflacon.

6.6 Bijzondere voorzorgen voor verwijderen en andere instructies

Voorzorgsmaatregelen betreffende bereiden en toedienen

Paclitaxel is een cytotoxisch antikankergeneesmiddel waarmee, net als met andere mogelijk toxische stoffen, voorzichtig moet worden omgegaan. Het gebruik van handschoenen, een veiligheidsbril en beschermende kleding wordt aanbevolen. Indien de dispersie in aanraking komt met de huid, moet de huid onmiddellijk en grondig met water en zeep worden gewassen. Indien de dispersie in aanraking komt met slijmvliezen, moeten de slijmvliezen met overvloedig water worden gespoeld. Bugvi mag alleen worden bereid en toegediend door personeel dat op de juiste wijze is opgeleid in de hantering van cytotoxische middelen. Zwanger personeel mag Bugvi niet hanteren.

Met het oog op de mogelijkheid van extravasatie, is het raadzaam de infusieplaats zorgvuldig te monitoren voor mogelijke infiltratie tijdens het toedienen van het geneesmiddel. Door de infusie van Bugvi zoals aangegeven te beperken tot 30 minuten wordt de kans op reacties als gevolg van de infusie verminderd.

Reconstitutie en toediening van het product

Bugvi wordt geleverd als een steriel gelyofiliseerd poeder voor reconstitutie vóór gebruik. Na reconstitutie bevat elke ml dispersie 5 mg paclitaxel, gebonden aan albuminenanodeeltjes.

injectieflacon van 100 mg: Injecteer met behulp van een steriele injectiespuit langzaam gedurende minimaal 1 minuut 20 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor infusie in de injectieflacon met Bugvi.

De oplossing dient te worden gericht op de binnenwand van de injectieflacon. De oplossing mag niet rechtstreeks op het poeder worden gespoten, aangezien dit tot schuimvorming leidt.

Na deze toevoeging moet de injectieflacon minimaal 5 minuten rusten zodat het vocht goed in de vaste stof dringt. De injectieflacon moet vervolgens gedurende ten minste 2 minuten voorzichtig en langzaam gezwenkt en/of omgekeerd worden tot volledige redispersie van alle aanwezige poeder. Schuimvorming moet worden vermeden. Indien schuimvorming of klonteren optreedt, moet de oplossing ten minste 15 minuten rusten totdat het schuim verdwijnt.

De gereconstitueerde dispersie moet melkachtig en homogeen zijn zonder zichtbare neerslag. Er kan enige bezinking van de gereconstitueerde dispersie optreden. Indien neerslag of bezinking zichtbaar is, dient de injectieflacon weer zachtjes te worden omgekeerd om vóór gebruik voor volledige redispersie te zorgen.

De dispersie in de injectieflacon moet worden geïnspecteerd op de aanwezigheid van deeltjes. De gereconstitueerde dispersie mag niet worden toegediend als er deeltjes worden waargenomen in de injectieflacon.

Het exacte doseringsvolume van 5 mg/ml dispersie vereist voor de patiënt moet worden berekend en de gepaste hoeveelheid gereconstitueerd Bugvi dient te worden geïnjecteerd in een lege, steriele PVC- of niet-PVC-houdende infuuszak.

Het gebruik van medische hulpmiddelen die siliconenolie als smeermiddel bevatten (d.w.z. spuiten en infuuszakken) voor de reconstitutie en de toediening van Bugvi kan leiden tot de vorming van eiwitachtige draden. Bugvi dient via een infuusset met een 15 µm-filter te worden toegediend om toediening van deze draden te vermijden. Het gebruik van een 15 µm-filter zorgt voor verwijdering van de draden zonder dat de fysische en chemische eigenschappen van het gereconstitueerde geneesmiddel worden gewijzigd.

Het gebruik van een filter met een poriegrootte die kleiner is dan 15 µm kan tot verstopping van het filter leiden.

Het gebruik van gespecialiseerde di(2-ethylhexyl)ftalaat (DEHP)-vrije vloeistofzakken of toedieningssets is niet nodig voor de bereiding of toediening van infusies met Bugvi.

Om zeker te stellen dat de volledige dosis is toegediend, wordt aanbevolen de intraveneuze lijn na toediening door te spoelen met een 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride oplossing voor injectie.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
B-1020 Brussel

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE663000

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 05/08/2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: 10/2024
Datum van herziening: 05/2024